

Évaluation de l'efficacité et de la sécurité des augmentations de dose hors recommandations officielles des agents biologiques pour le traitement du psoriasis : une revue systématique chez l'adulte

Saadi Imed Eddine Chafi¹, Pharm.D., Abderahmane El Khiraoui¹, Pharm.D., Arafat Atique¹, Pharm.D., Moncef Aissa¹, Pharm.D., Ahmed El Gamal¹, Pharm.D., Réjean Lemay^{2,3}, Pharm.D., CPH, MBA

¹Candidat au Pharm.D. au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Pharmacien clinicien, Groupe Champlain, Centre d'hébergement Gouin et de la Villa Soleil, Montréal (Québec) Canada;

³Chargé de cours, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 7 juin 2024; accepté après révision par les pairs le 23 janvier 2026

Résumé

Objectifs : Cette revue de littérature a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité des augmentations de dose hors recommandations officielles des agents biologiques suivant : l'adalimumab, l'étanercept, l'infliximab, l'ustékinumab et le sécukinumab dans le traitement du psoriasis modéré à sévère.

Sources des données et sélection des études : Les données ont été recueillies à partir des bases de données médicales PubMed, MEDLINE et Embase depuis leur création jusqu'en mai 2024. Les études incluses comprenaient des essais cliniques randomisés ainsi que des études observationnelles et de cohorte. Les critères d'inclusion comprenaient les études effectuées chez des adultes recevant un traitement biologique pour le psoriasis et portant sur l'intensification de traitement. Les publications qui n'étaient ni en anglais ni en français, qui concernaient la population pédiatrique ou des agents biologiques non commercialisés au Canada (incluant l'utilisation d'un traitement systémique concomitant) et les rapports de cas étaient exclus.

Revue du sujet : Notre étude révèle une variabilité significative dans les réponses des participants aux augmentations de dose. Certaines études sur l'adalimumab et l'étanercept montrent des améliorations notables avec des doses plus élevées, tandis que d'autres ne trouvent pas de différence substantielle. L'infliximab, l'ustékinumab et le sécukinumab sont prometteurs chez les réponders partiels.

Conclusion : De plus vastes essais randomisés contrôlés sont nécessaires afin de mieux comprendre les avantages et les risques de l'augmentation des doses hors des recommandations officielles. Les futures recherches devraient viser l'identification des caractéristiques des participants qui prédisent une meilleure réponse et porter sur l'évaluation de la sécurité à long terme.

Mots-clés : agents biologiques, efficacité, intensification, psoriasis, sécurité

Introduction

Le psoriasis est une maladie chronique inflammatoire qui touche environ 1 million de Canadiens et quelque 125 millions de personnes dans le monde entier, autant d'hommes que de femmes¹. Il s'agit d'une affection cutanée caractérisée par des plaques rouges ou violettes qui sont habituellement recouvertes d'écailles blanches argentées. Sur le plan de la physiopathologie, les causes exactes du psoriasis ne sont pas encore connues, mais la maladie serait associée à un ensemble de facteurs génétiques, environnementaux et immunitaires. Les symptômes prennent généralement la forme de douleurs et de démangeaisons cutanées qui peuvent être d'intensité légère à sévère. La douleur physique et l'inconfort, accompagnés de l'embarras et de la stigmatisation que peuvent susciter les plaques cutanées, peuvent avoir des répercussions sur la santé tant physique que mentale du patient. Pour les personnes atteintes de formes plus sévères,

le psoriasis peut être un fardeau au quotidien. En somme, cette maladie a des répercussions globales sur la qualité de vie des patients. L'objectif de la prise en charge est donc d'assurer un contrôle de la maladie, de réduire au minimum la sévérité des plaques et d'améliorer la qualité de vie¹.

Ainsi, comme cette condition est reliée à plusieurs cytokines et composantes inflammatoires, des agents biologiques ciblant ces dernières ont été développés et leur efficacité a été démontrée dans le cadre d'essais cliniques tels que REVEAL, The US Psoriasis Pivotal Trial ou encore FIXTURE²⁻⁴. Ces agents biologiques constituent la ligne de traitement à préconiser en cas de maladie modérée à sévère ne répondant pas aux traitements de première ligne¹⁻⁵. Plusieurs scores permettent de caractériser la sévérité du psoriasis. Le plus utilisé dans la littérature est le *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), un score objectif qui prend en compte l'étendue de la surface corporelle atteinte, le degré de rougeur,

Pour toute correspondance : Ahmed El Gamal; téléphone : 819 588-3230; courriel : ahmed.el.gamal@umontreal.ca

l'épaississement de la peau et la desquamation⁵. Une réponse thérapeutique est généralement considérée comme cliniquement significative lorsqu'une amélioration d'au moins 75 % du score initial (PASI 75) est atteinte, alors que les essais récents visent souvent des réponses plus strictes, telles que PASI 90 ou même PASI 100. Un autre score utilisé est le *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), un questionnaire subjectif permettant d'évaluer l'impact du psoriasis sur la qualité de vie du patient⁶. Une diminution du DLQI à 5 ou moins est habituellement interprétée comme étant le reflet d'une qualité de vie quasi normale. Enfin, le score *Physician Global Assessment* (PGA) est aussi un outil pouvant être utilisé pour mesurer l'intensité des plaques de psoriasis sur une échelle de 0 à 4; un résultat de 0 (clair) ou de 1 (quasi clair) est considéré comme une réponse satisfaisante. Toutefois, ce score ne prend pas en compte la surface corporelle atteinte⁷.

Certains sous-groupes de patients ne parviennent toujours pas à obtenir un contrôle adéquat de leur psoriasis malgré l'utilisation des différents agents biologiques aux doses standard. En effet, un ensemble d'études cliniques a démontré que de 12 à 50 % des participants traités avec des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF- α) ont une réponse insatisfaisante à leur thérapie^{4,8,9}. Plus précisément, selon diverses études, 27,9 % des participants traités avec l'adalimumab à dose standard pendant 16 semaines, 44 % des participants traités avec l'étanercept à dose standard pendant 24 semaines, 43,2 % des participants traités avec l'infliximab pendant 14 semaines, 33 % des participants traités avec l'ustékinumab pendant 12 semaines et 10,1 % des participants traités avec le sécukinumab pendant 12 semaines n'ont pas pu atteindre un PASI de 75¹⁰⁻¹³. Il est pertinent d'explorer les autres possibilités afin de prendre en charge ces sous-groupes de participants. L'une de ces possibilités serait l'intensification du traitement avec les agents biologiques, soit par l'utilisation de doses non officiellement indiquées, soit par une augmentation de la fréquence d'injection. Or, très peu de données existent sur ces types de schéma de traitement.

Plusieurs sociétés savantes, dont l'American Academy of Dermatology, la British Association of Dermatologists et la Société Française de Dermatologie, se sont prononcées sur la possibilité d'augmenter les doses des agents biologiques hors recommandations officielles¹⁴⁻¹⁶. Un résumé des prises de position émises par ces sociétés est présenté dans le tableau 1. L'Association canadienne de dermatologie n'a toutefois pas encore intégré officiellement l'intensification des doses d'agents biologiques dans ses lignes directrices, même si cette pratique est déjà appliquée en clinique²².

Considérant l'absence de données dans les lignes directrices canadiennes actuelles, la présente revue a pour objectif de faire une analyse approfondie et détaillée de la littérature primaire afin de déterminer s'il y a des avantages à utiliser des régimes de doses intensifiées par rapport aux régimes officiels des agents biologiques.

Source des données et sélection des études

Sources des données

Une recherche a été effectuée en utilisant Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE et PubMed, à compter de la première date d'enregistrement dans les bases de données jusqu'au 1^{er} mai

2024. Nous avons recherché des essais cliniques prospectifs, incluant des essais cliniques randomisés, des études rétrospectives de cohorte et des études observationnelles qui évaluaient un schéma posologique non standard avec un médicament biologique unique pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes. L'identification initiale des études a été réalisée en utilisant les termes de recherche « psoriasis », « biologique », « biological therapy » et « dose augmentation ». Les critères d'inclusion comprenaient les études effectuées chez les adultes (18 ans et plus), les études portant sur un traitement biologique et les études portant sur l'intensification de traitement. Ensuite, les critères d'exclusion étaient les études de phase I ou II, les publications qui n'étaient pas en anglais ou en français, les rapports de cas, les évaluations pédiatriques, l'utilisation d'agents biologiques non commercialisés au Canada et l'utilisation d'une thérapie

Tableau 1. Doses usuelles recommandées chez l'adulte pour le psoriasis en plaques

Adalimumab (sous-cutané)	Monographie¹⁷ : 80 mg en une dose, puis 40 mg aux deux semaines
	Intensification de dose^{14,16} : American Academy of Dermatology : 40 mg une fois par semaine British Association of Dermatologists : 40 mg une fois par semaine Société Française de Dermatologie : 40 mg une fois par semaine. Réduire la dose si réponse suffisante obtenue. En cas de réponse inadéquate après 4 mois de l'augmentation, arrêter l'adalimumab
Étanercept (sous-cutané)	Monographie¹⁸ : 50 mg 1 fois par semaine
	Intensification de dose^{14,16} : American Academy of Dermatology : 50 mg deux fois par semaine British Association of Dermatologists : 50 mg deux fois par semaine Société Française de Dermatologie : 50 mg deux fois par semaine
Infliximab (intraveineux)	Monographie¹⁹ : 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, puis 5 mg/kg aux 8 semaines
	Intensification de dose^{14,16} : American Academy of Dermatology : 5-10 mg/kg aux 4 à 8 semaines British Association of Dermatologists : 5 mg/kg aux 6 semaines Société Française de Dermatologie : 5 mg/kg aux 6 semaines
Ustékinumab (sous-cutané)	Monographie²⁰ : 45 mg aux semaines 0 et 4, puis 45 mg aux 12 semaines Pour les patients > 100 kg : une dose de 90 mg aux 12 semaines a démontré une meilleure efficacité
	Intensification de dose^{14,16} : American Academy of Dermatology : Pour les patients > 100 kg : 90 mg aux 12 semaines Pour les répondants partiels : 45 mg aux 8 semaines British Association of Dermatologists : Pour les patients > 100 kg : 90 mg aux 8 semaines Pour les patients ≤ 100 kg : 90 mg aux 8 à 12 semaines Société Française de Dermatologie : Pour les patients < 100 kg : 90 mg aux 12 semaines Pour les patients > 100 kg : 90 mg aux 8 semaines
Sécukinumab (sous-cutané)	Monographie²¹ : 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis aux 4 semaines
	Intensification de dose^{14,16} : American Academy of Dermatology : N'est pas abordée British Association of Dermatologists : N'est pas abordée Société Française de Dermatologie : N'est pas abordée

systémique concomitante au traitement biologique étudié. Les titres et résumés obtenus à partir de cette recherche ont été examinés pour identifier les essais portant sur la thérapie biologique selon des schémas non standard. Dans l'optique de notre revue, nous nous sommes limités à l'augmentation de dose, la thérapie interrompue avec retraitement ou la thérapie intermittente n'ont pas été retenues.

Sélection des études

Les publications ont été sélectionnées selon quatre critères : le design de l'étude (essais cliniques randomisés contrôlés, études d'extension prospectives ouvertes, rétrospectives de cohorte, études observationnelles), la population étudiée (adultes avec psoriasis en plaques modéré à sévère), l'intervention (schémas posologiques non standard des médicaments biologiques en monothérapie), et les données disponibles pour les critères de jugement principaux (score PASI, score PGA ou temps médian de rechute). Les données disponibles pour les événements indésirables (infections graves, cancers, événements cardiovasculaires majeurs ou anticorps antimédicament) ont été colligées. Toutefois, nous avons également inclus des études ayant uniquement examiné l'efficacité et non l'innocuité de ces schémas de traitement biologique non standard. Les études combinant le traitement biologique avec d'autres médicaments, tels que le méthotrexate, n'ont pas été incluses dans cette revue.

Revue du sujet traité

La recherche effectuée dans les bases de données Ovid MEDLINE, Embase et PubMed à l'aide des mots-clés mentionnés ci-haut a fait ressortir 22, 34 et 82 études

respectivement, pour un total de 105 études distinctes en omettant les répétitions. De plus, deux revues systématiques portant sur l'utilisation de schémas de traitement non standard ont été également consultées et ont fait ressortir 23 et 20 études respectivement^{23,24}. À la suite de l'application des critères d'inclusion et d'exclusion, seulement neuf études ont été retenues dans le cadre de notre revue de littérature. Parmi ces études, quatre portaient sur l'adalimumab, deux sur l'étanercept, une sur l'infliximab, une sur l'ustékinumab et une sur le sécukinumab^{8,25-32}. La figure 1 illustre le processus de sélection des études.

Le tableau II présente les caractéristiques démographiques et les informations sur le devis et les objectifs principaux des neuf études retenues. Sur les neuf études, il y avait : quatre études randomisées contrôlées, deux études observationnelles ouvertes, une étude randomisée ouverte, une étude rétrospective et une étude à la fois rétrospective et observationnelle. Le nombre de participants variait entre 33 et 1230 et dans toutes les études, une majorité d'hommes était représentée. L'âge moyen variait entre 43 et 49 ans, sauf pour une étude où l'âge moyen était de 29 ans^{8,25-32}. Des données sur le poids ou l'indice de masse corporelle (IMC) étaient disponibles dans six des neuf études. Le tableau III présente les principales données d'efficacité des études pour chacune des cinq molécules. Les résultats de chaque étude sont présentés plus loin, dans le tableau III.

Données d'efficacité et d'innocuité

Les données détaillées sont présentées dans le tableau III.

Adalimumab

L'adalimumab est un anticorps monoclonal inhibiteur du TNF- α qui est indiqué pour plusieurs conditions

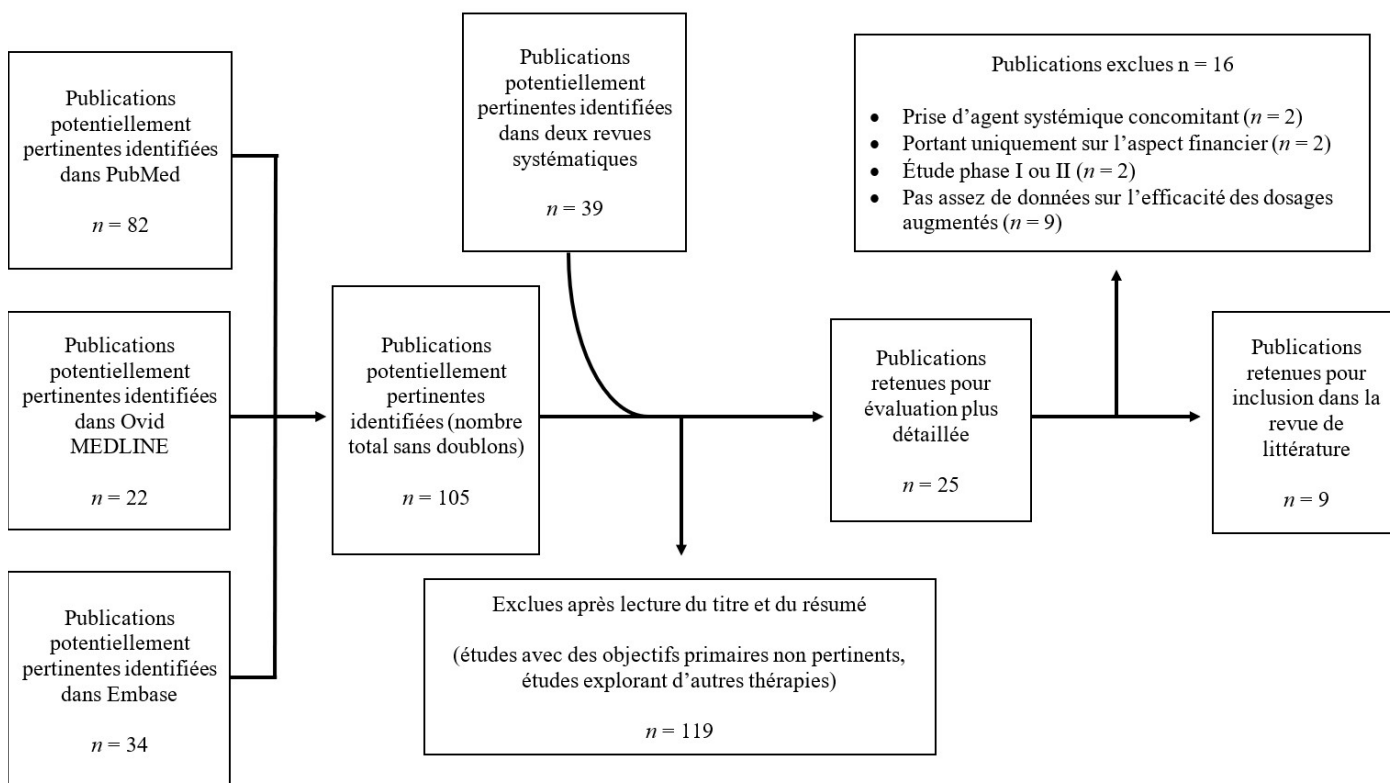


Figure 1. Résumé de la sélection des études de revue de littérature

inflammatoires³⁰. Quatre études évaluant l'augmentation de dose d'adalimumab pour le psoriasis en plaques ont été retenues. Une étude a analysé une augmentation de la dose à 80 mg aux deux semaines et trois ont étudié une augmentation de la fréquence de prise à 40 mg une fois par semaine^{8,27,30,31}.

Efficacité

Bardazzi et coll. ont évalué l'efficacité d'une intensification de traitement d'adalimumab (en injection sous-cutanée une fois par semaine pendant 24 semaines) sur 64 participants avec perte de réponse secondaire à la dose conventionnelle. L'étude a été poursuivie à dose conventionnelle pendant 24 semaines supplémentaires afin d'évaluer le maintien de la réponse thérapeutique. Les résultats démontrent qu'avec l'intensification du traitement, plus de la moitié des participants (54,6 %) ont eu une amélioration du score PASI à la semaine 24 et que 76,1 % des participants ont obtenu un score DLQI de 5 ou moins à la semaine 24. Selon les

auteurs, l'augmentation de dose devrait être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel avant le changement d'agent biologique³¹.

Gordon et coll. ont évalué l'efficacité de la prise d'adalimumab une fois par semaine ainsi qu'aux deux semaines, comparativement à un placebo. Le suivi se déroulait sur 12 semaines en aveugle, puis de façon ouverte de la semaine 24 à la semaine 60. Une différence notable a été identifiée avec la posologie intensifiée (tableau III)⁸.

Kamiya et coll. rapportent une cohorte rétrospective de 92 participants sous adalimumab, répartis en trois schémas (40 mg aux deux semaines, escalade à 80 mg durant le suivi, ou 80 mg d'emblée), avec subdivision du groupe en escalade selon un changement avant ou après 12 semaines.

Les réponses PASI 75 et PASI 90 ont été évaluées aux semaines 0, 4, 12 et 52. On note une grande hétérogénéité au niveau des résultats, sans tendance claire quant au

Tableau II. Caractéristiques des études évaluées

Étude	Dose augmentée étudiée	Devis	N	Sexe ^a	Âge ^b	IMC ^c	Poids ^d	Efficacité
Adalimumab								
Bardazzi et coll. (2020) ³¹	40 mg SC une fois par semaine	Observationnel et rétrospectif	64	56	28,7	27,8	80,3	PASI 50-75/PASI 75 + DLQI 24 semaines de suivi Maintien de la réponse sur 48 semaines (avec une dose diminuée aux deux semaines)
Gordon et coll. (2006) ⁸	40 mg SC une fois par semaine	ERC	148	67	45	ND	95,4	PASI 75 et PGA 24 semaines de suivi
Kamiya et coll. (2019) ³⁰	80 mg SC aux deux semaines	Rétrospectif	92	56	48,5	25,1	66,7	PASI 75; PASI 90 Évaluation sur 52 semaines totales
Vena et coll. (2009) ²⁷	40 mg SC une fois par semaine	Observationnelle ouverte	144	52	48,6	ND	ND	PASI 50 24 semaines de suivi
Étanercept								
Cassano et coll. (2010) ²³	50 mg SC deux fois par semaine	Étude randomisée ouverte	72	78	47,8	ND	ND	PASI 50; PASI 75 12 semaines de suivi Maintien de la réponse sur 36 semaines
Leonardi et coll. (2010) ²⁴	50 mg SC deux fois par semaine	Observationnelle ouverte	912	68	46	ND	ND	PASI 50; PASI 75 72 semaines de suivi
Infliximab								
Chaudhari et coll. (2001) ²⁵	10 mg/kg	ERC	33	70	43,7	ND	89,3	PGA PASI 10 semaines de suivi
Ustékinumab								
Papp et coll. (2008) ²⁶	90 mg SC aux 8 semaines	ERC	1230	68	46,2	ND	90,9	PASI 75 28 semaines de suivi initiales 24 semaines de suivi supplémentaires avec dose augmentée
Sécukinumab								
Augustin et coll. (2022) ³²	300 mg SC aux deux semaines	ERC	331	75	47,1	36,1	111,1	PASI 90 16 semaines

Abréviations : ERC : étude randomisée contrôlée; ND : non disponible; PASI : Psoriasis Area and Severity Index ; PGA : Physician global assessment ; SC : sous-cutanée

^a Pourcentage d'hommes

^b Âge moyen de l'ensemble des participants de l'étude

^c IMC en kg/m² moyen de l'ensemble des participants de l'étude

^d Poids en kilogramme moyen de l'ensemble des participants de l'étude

schéma le plus avantageux. La stratégie d'augmenter la dose à 80 mg par semaine plus tardivement semble apporter la moins bonne efficacité³⁰.

Vena et coll. analysent des participants non répondeurs au schéma standard à 12 semaines, chez lesquels une augmentation de dose d'adalimumab a été mise en œuvre et suivie jusqu'à la semaine 24. Les proportions de réponses PASI 50, PASI 75 et PASI 90 à 24 semaines sont 80 %, 43 % et 23 % respectivement²⁷.

Innocuité

L'augmentation de la dose d'adalimumab à 40 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine pendant 24 semaines s'est avérée sécuritaire selon Bardazzi et coll., excepté un cas d'amygdalite récurrent (sur 64 participants)³¹.

Gordon et coll. ont démontré que la thérapie intensifiée a été généralement bien tolérée. Seulement 9 % des participants ayant reçu au moins une dose d'adalimumab ont vu leur traitement interrompu en raison d'effets indésirables, majoritairement légers ou modérés. La rhinopharyngite et les infections des voies respiratoires supérieures (IVRS) représentent les effets les plus rapportés, mais ils sont considérés comme non reliés au traitement selon les auteurs. Durant cet essai randomisé de 60 semaines, trois participants du groupe adalimumab aux deux semaines et 11 participants du groupe adalimumab une fois par semaine ont subi des effets secondaires sérieux tels que des migraines, des bronchites, des maladies coronariennes et deux cas d'accidents cérébrovasculaires⁸.

Kamiya et coll. ont rapporté une incidence plus importante d'IVRS dans les groupes ayant reçu la thérapie intensifiée. Dans le groupe adalimumab 40 mg aux deux semaines, 25,5 % ont présenté des IVRS. Dans le groupe qui est passé de 40 mg à 80 mg aux deux semaines, 23,3 % des participants ont présenté des IVRS au cours de la phase initiale de 40 mg, puis 36,7 % après l'augmentation à 80 mg. Pour le groupe recevant 80 mg aux deux semaines dès le début, la fréquence des IVRS était de 33,3 %. Pour les diarrhées, l'incidence augmentait dans les groupes jusqu'à atteindre 13 % pour le sous-groupe adalimumab 80 mg aux deux semaines. Quant à l'incidence de tumeurs, on a rapporté un cas dans le groupe adalimumab 40 mg aux deux semaines ($n = 47$ participants). Pour le groupe adalimumab qui est passé de 40 mg à 80 mg aux deux semaines, aucun cas de tumeur n'a été identifié dans la phase initiale de 40 mg, puis un cas a été relevé dans la seconde phase de 80 mg ($n = 30$ participants). Pour le groupe recevant 80 mg aux deux semaines dès le début, deux cas de tumeur ont été identifiés ($n = 15$ participants)³⁰.

Pour ce qui est de l'étude Vena et coll., la thérapie a été bien tolérée en général, le principal effet indésirable étant les réactions aux sites d'injection²⁷.

Étanercept

L'étanercept est un inhibiteur biologique du TNF impliqué dans l'inflammation et la réponse immunitaire, ayant une indication officielle pour le traitement en administration sous-cutanée du psoriasis en plaques au Canada. Deux études ont évalué l'efficacité d'un schéma de traitement d'étanercept non standard^{28,29}.

Efficacité

Dans l'étude de Leonardi et coll., 912 participants ont débuté un traitement à l'étanercept à une dose de 50 mg une fois par semaine. Par la suite, la dose a été augmentée à 50 mg deux fois par semaine chez 591 participants. Les critères pour cette augmentation incluaient l'échec à atteindre une réponse PASI 75 ou la présence d'une maladie résiduelle significative. Pour 83 % de ce groupe, la raison de l'augmentation de la dose était l'incapacité à atteindre le PASI 75. En ce qui concerne le score PGA, les proportions de participants atteignant un résultat de « clair » ou « presque clair » sous le traitement standard de 50 mg une fois par semaine étaient de 55 %, 54 % et 51 % aux semaines 12, 48 et 72, respectivement. En comparaison, l'augmentation de la dose a été introduite spécifiquement chez les participants considérés comme non répondeurs au schéma standard (incapacité à atteindre le PASI 75). Dans cette population réfractaire, l'intensification du traitement a permis à 26 %, 28 % et 27 % des participants d'atteindre un résultat PGA favorable aux mêmes points de mesure. Ainsi, l'augmentation de la dose chez les participants n'ayant pas répondu adéquatement au schéma thérapeutique standard a permis une amélioration de la réponse clinique²⁹.

Cassano et coll. ont effectué une étude pilote ouverte évaluant l'efficacité de différents dosages d'étanercept à l'aide du score PASI. Au total, 72 participants ont été affectés à l'un de deux groupes, recevant soit 50 mg une fois par semaine (groupe à faible dose), soit 50 mg deux fois par semaine (groupe à haute dose). Chez les répondeurs du groupe à haute dose, la dose d'étanercept a été réduite à 50 mg une fois par semaine à partir de la semaine 13, avec une persistance de la réponse PASI 50 à la semaine 24 dans tous les cas. Par la suite, le traitement a été interrompu jusqu'à la semaine 36 et presque 30 % de ces participants ont connu une rechute progressive. Les répondeurs du groupe à faible dose ont continué leur traitement à 50 mg d'étanercept une fois par semaine jusqu'à la semaine 36, maintenant une persistance de la réponse PASI 50 dans 100 % des cas à la semaine 24, et dans 93 % des cas à la semaine 36. Quant aux non-répondeurs du groupe à faible dose, à la semaine 12, huit participants ont vu leur dose augmentée à 50 mg deux fois par semaine. À la semaine 24, six de ces participants ont obtenu une réponse PASI 50, et quatre ont maintenu cette réponse jusqu'à la semaine 36, même après l'arrêt du traitement.

La comparaison générale n'a pas montré de différence significative entre les schémas, sauf à la semaine 36, où la proportion de participants sans réponse PASI 50 était significativement plus faible chez ceux traités en continu avec 50 mg d'étanercept une fois par semaine²⁸.

Innocuité

Leonardi et coll. ont noté un taux d'infections graves de 1,9 événement pour 100 participants-années dans le groupe recevant 50 mg deux fois par semaine, comparativement à 0,9 événement pour 100 participants-années dans le groupe recevant 50 mg une fois par semaine. Ils ont également signalé deux (2/591) infarctus du myocarde dans le groupe recevant 50 mg deux fois par semaine, comparativement à aucun (0/321) dans le groupe recevant 50 mg une fois par semaine²⁹.

Cassano et coll. rapportent une bonne tolérance aux traitements dans les deux groupes et pas de développement d'effets indésirables graves ou inattendus durant la période d'observation²⁸.

Infliximab

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique qui présente une spécificité, une affinité et une avidité élevées pour le TNF- α et qui est actuellement approuvé au Canada pour le traitement du psoriasis en plaques³². Nous avons trouvé une étude évaluant l'efficacité et l'innocuité de cette molécule chez les participants atteints de psoriasis modéré à sévère²⁵.

Efficacité

Dans l'étude de Chaudhari et coll., 33 participants atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère ont été randomisés afin de recevoir soit un placebo, soit de l'infliximab. L'objectif primaire était l'atteinte d'un score PGA « bon », « excellent » ou « clair » à la semaine 10. À la semaine 10, l'objectif primaire a été atteint par 82 % (9/11) des participants sous infliximab 5 mg/kg et par 91 % (10/11) des participants sous 10 mg/kg, contre 18 % (2/11) pour le groupe placebo. Parallèlement, le score PASI moyen, initialement compris entre 20,3 et 26,6 selon les groupes, a chuté à 3,8 (5 mg/kg) et à 5,9 (10 mg/kg) dans les groupes traités, comparativement à 17,5 dans le groupe placebo.

L'amélioration du score PASI était significativement plus élevée chez les participants traités par infliximab dès la deuxième semaine de traitement. L'étude a conclu qu'il n'y avait pas de différence clinique significative entre les doses de 5 et 10 mg/kg quant à l'efficacité²⁵.

Innocuité

Aucun événement indésirable grave n'a été constaté. Des maux de tête étaient le seul événement indésirable survenu chez une proportion plus élevée de participants traités par infliximab que de participants sous placebo. Des IVRS ont été signalées par quatre participants sous placebo, deux sous infliximab 5 mg/kg, et trois sous infliximab 10 mg/kg. Des infections d'autres types ont été rapportées par deux participants sous placebo, par un participant sous infliximab 5 mg/kg, et par un participant sous infliximab 10 mg/kg. Ces infections comprenaient la cellulite et l'otite externe dans le groupe placebo, l'abcès dentaire dans le groupe infliximab 5 mg/kg, et la pneumonie acquise en communauté dans le groupe infliximab 10 mg/kg. D'autres effets indésirables à faible incidence comprenaient des ballonnements, des maux de gorge, de la fièvre et de la myalgie, une augmentation des enzymes hépatiques aspartate aminotransférase, une rhinite, un prurit et un titre d'anticorps antinucléaires positif. Aucune réaction à la perfusion n'a été rapportée au cours de la période initiale en double aveugle de 10 semaines. L'étude conclut que l'infliximab a été bien toléré par tous les participants²⁵.

Ustékinumab

L'ustékinumab est un anticorps monoclonal humain contre les interleukines 12 et 23 en administration sous-cutanée qui a montré un potentiel thérapeutique pour le psoriasis. Dans le cadre de notre recherche, nous avons identifié une publication évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'ustékinumab

chez les participants atteints de psoriasis et qui a étudié l'intensification du dosage chez les répondeurs partiels²⁶.

Efficacité

Papp et coll. ont évalué l'efficacité et l'innocuité d'une intensification de traitement d'ustékinumab (injection sous-cutanée de 45 mg ou 90 mg aux huit semaines). Les participants ont été répartis au hasard pour recevoir 45 mg ($n = 409$) ou 90 mg ($n = 411$) d'ustékinumab aux semaines 0 et 4, puis aux 12 semaines, ou un placebo ($n = 410$). Les répondeurs partiels (c'est-à-dire les participants obtenant une amélioration de 50 % ou plus, mais de moins de 75 % par rapport à leur score PASI initial) ont été randomisés à nouveau à la semaine 28 pour continuer de recevoir le traitement aux 12 semaines ou passer au traitement aux huit semaines. Sur 77 participants montrant une réponse partielle secondaire à la dose conventionnelle (PASI 50 à moins de 75), 45 et 32 participants ont reçu une dose de 45 mg et de 90 mg respectivement. Chez les répondeurs partiels inclus dans la deuxième randomisation, l'intensification n'a pas montré une plus grande efficacité que la poursuite du traitement aux 12 semaines. Cette efficacité a été évaluée selon le nombre de visites entre les semaines 40 et 52 (quatre visites au total) où les participants ont obtenu une réponse PASI 75 (en moyenne 1,75 visite dans le groupe à huit semaines contre 1,56 dans le groupe à 12 semaines, $p = 0,468$). Il y a eu absence de réponse avec le dosage intensifié chez les participants recevant 45 mg d'ustékinumab, à la fois quant au nombre de visites où les participants ont obtenu une réponse PASI 75 (moyenne de 1,13 visite contre 1,54 visite, $p = 0,210$), et quant au taux de réponse PASI 75 au fil du temps. Chez les répondeurs partiels recevant 90 mg d'ustékinumab, l'intensification aux huit semaines a donné de meilleurs résultats que l'administration toutes les 12 semaines. Les participants ont eu en moyenne plus de visites avec une réponse PASI 75 (2,63 contre 1,58, $p = 0,014$) et un taux de réponse PASI 75 plus élevé à la semaine 52 (68,8 % contre 33,3 %, différence de 35,4 %; intervalle de confiance à 95 % : 12,7–58,1, $p = 0,004$). Bien que le traitement à l'ustékinumab aux 12 semaines soit efficace pour la plupart des participants atteints de psoriasis modéré à sévère, une intensification du traitement aux huit semaines avec l'ustékinumab 90 mg pourrait être nécessaire pour obtenir une réponse complète chez les participants qui ne répondent que partiellement au traitement initial²⁶.

Innocuité

En général, les effets indésirables ont été légers et n'ont pas nécessité d'ajustement du traitement. Au cours de la phase contrôlée par placebo, des infections ont été signalées par un nombre similaire de participants dans chacun des trois groupes²⁶.

Au cours de la phase d'intensification de la dose, des événements indésirables ont été observés chez davantage de participants recevant un traitement aux huit semaines que chez ceux recevant un traitement aux 12 semaines, mais des événements indésirables graves ont été rapportés chez davantage de participants recevant l'ustékinumab aux 12 semaines que chez ceux qui le recevaient aux huit semaines. Les effets indésirables graves les plus fréquents chez les participants traités par l'ustékinumab comprenaient des infections (9 [0,7 %] participants, avec uniquement une

diverticulite rapportée chez plus d'un participant) et des troubles cardiaques (9 [0,7 %] participants, avec uniquement des cas de maladie coronarienne ou d'angine survenus plus d'une fois). À la fin de l'étude, un carcinome épidermoïde de la langue a été signalé chez un participant recevant 90 mg aux huit semaines²⁶.

À la fin de la semaine 52, aucune corrélation n'a été observée entre l'augmentation de dose et l'incidence d'effets indésirables, d'effets indésirables graves ou d'effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement. L'ustékinumab à différentes doses a été généralement bien toléré. Les taux et les types d'événements indésirables et d'anomalies biologiques étaient comparables chez les participants recevant le placebo ou l'ustékinumab pendant la phase contrôlée par placebo²⁶.

Sécukinumab

Le sécukinumab est un anticorps monoclonal entièrement humain qui neutralise sélectivement l'interleukine 17A, une cytokine fondamentale dans la pathogenèse du psoriasis. Notre recherche de la littérature a identifié une étude qui a évalué l'efficacité et l'innocuité du sécukinumab chez les participants atteints de psoriasis, et qui a évalué l'intensification du dosage³².

Efficacité

Augustin et coll. ont visé à évaluer l'efficacité et l'innocuité à court terme (16 semaines) et à long terme (52 semaines) du sécukinumab 300 mg administré toutes les deux semaines par rapport à toutes les quatre semaines chez des participants atteints de psoriasis en plaques chronique sévère pesant 90 kg ou plus. L'étude incluait cinq groupes de randomisation. Dans le groupe 1, 165 participants ont reçu le sécukinumab à une dose de 300 mg toutes les deux semaines durant toute la période de l'étude. Dans les groupes 2 et 3, 83 participants ont reçu la même dose toutes les quatre semaines, indépendamment de leur réponse PASI 90 à la semaine 16. Dans les groupes 4 et 5, 83 participants ont débuté avec la dose de 300 mg toutes les quatre semaines. Pendant que les participants ayant obtenu une réponse PASI 90 à la semaine 16 sont restés à ce régime jusqu'à la semaine 52 (groupe 4), les non-répondeurs sont passés à un régime intensifié de 300 mg toutes les deux semaines pour la suite du traitement (groupe 5). Les groupes 2, 3 et 4 ont été rassemblés dans un même groupe pour l'analyse de l'innocuité du sécukinumab administré aux quatre semaines. Les non-répondeurs PASI 90 n'ont pas été rerandomisés à la semaine 16, mais maintenus dans leur groupe initial selon la randomisation de départ. L'analyse de l'efficacité à la semaine 16 incluait tous les participants des groupes 2 à 5 ($n = 166$).

À la semaine 16, 73,2 % des participants du groupe recevant le traitement aux deux semaines ont obtenu une réponse PASI 90, contre 55,5 % du groupe recevant le traitement aux quatre semaines, selon une méthode d'imputation multiple, ce qui représente une différence de traitement cliniquement et statistiquement significative de 17,7 %³².

À la semaine 52, dans le groupe recevant le traitement aux deux semaines, les réponses PASI 75, PASI 90 et PASI 100 obtenues à la fin de la période de traitement 1 (semaine 16) ont été maintenues jusqu'à la semaine 52. Dans le groupe recevant le traitement aux quatre semaines, les réponses

obtenues à la semaine 16 ont été maintenues ou ont diminué jusqu'à la semaine 52 (sauf pour le PASI 90, qui a montré une certaine augmentation au cours des semaines 20 à 28). Dans l'ensemble, le groupe recevant le traitement aux deux semaines a montré des réponses PASI 75, PASI 90 et PASI 100 plus élevées que le groupe recevant le traitement aux quatre semaines tout au long de la période de traitement jusqu'à la semaine 52. À la semaine 52, le sécukinumab 300 mg aux deux semaines a entraîné un PASI 75 plus élevé (88,9 % contre 74,8 %), un PASI 90 plus élevé (76,4 % contre 52,4 %) et un PASI 100 plus élevé (46,7 % contre 27,3 %) par rapport au sécukinumab 300 mg aux quatre semaines³².

Chez les participants qui n'avaient pas atteint le PASI 90 à la semaine 16, l'intensification du traitement aux deux semaines a permis d'obtenir de meilleurs résultats à la semaine 52 que le maintien du même régime. Ces participants dont le traitement a été intensifié ont montré des améliorations claires de leurs réponses PASI au fil du temps, avec des différences significatives, notamment pour le PASI 75 (81,9 % contre 52,5 %, $p = 0,0179$) et le PASI 90 (38,7 % contre 16,5 %) par rapport aux non-répondeurs restés au régime de traitement aux quatre semaines. Une amélioration des scores PASI a commencé à être notée seulement quatre semaines après l'intensification du régime³².

Innocuité

Le sécukinumab a été bien toléré aux deux schémas posologiques. Le profil d'innocuité global du sécukinumab dans cette étude était conforme à celui observé précédemment dans les essais de phase III et il n'y avait aucun signal d'innocuité nouveau ou inattendu. L'incidence globale des effets indésirables survenus est restée équilibrée entre le groupe sécukinumab 300 mg aux deux semaines (77,0 %) et le groupe 300 mg aux quatre semaines (72,4 %) pendant toute la période d'étude. Plus précisément, l'incidence de la neutropénie est restée similaire dans les deux groupes. La fréquence d'hypersensibilité était plus élevée dans le groupe aux deux semaines (8,5 %) que dans le groupe aux quatre semaines (4,5 %), principalement en raison des incidences de dermatite, de dermatite de contact et d'urticaire. Les infections représentaient l'effet indésirable le plus fréquemment signalé dans les deux groupes (46,1 % contre 47,0 %)³².

Discussion

Le psoriasis, sans prise en charge optimale, est une maladie pouvant grandement affecter le quotidien des personnes affectées. Comme mentionné précédemment, de 12 à 50 % des participants traités avec des inhibiteurs du TNF- α n'obtiennent pas un soulagement adéquat^{4,8}. Il existe donc un besoin d'optimisation afin d'assurer de meilleurs taux de réponse aux traitements. Notre revue de la littérature avait pour but d'évaluer les données d'efficacité et d'innocuité, puis d'établir les avantages associés à l'intensification des doses des agents biologiques.

Notre analyse a permis de faire ressortir plusieurs éléments quant à l'efficacité et à la sécurité de l'augmentation de dose d'un agent biologique à prendre en considération avant de passer à d'autres agents. Cependant, les données probantes demeurent insuffisantes pour justifier une modification des lignes directrices actuelles.

Adalimumab

D'abord, en ce qui concerne l'adalimumab, l'étude de Bardazzi et coll. publiée en 2020 comporte plusieurs limitations. L'étude, étant observationnelle et rétrospective, amène un risque de biais lors de la collecte et de l'analyse de données. De plus, l'échantillon de 64 participants est relativement faible et affecte la puissance de l'étude ainsi

que la généralisation des résultats. Toutefois, il faut noter que la durée de l'étude de 48 semaines est jugée adéquate pour suivre les effets possibles à long terme de la thérapie intensifiée³¹.

La limitation principale de l'étude de Gordon et coll. est qu'elle n'est pas assez puissante pour permettre de détecter les événements indésirables rares associés à l'adalimumab⁸.

Tableau III. Données d'efficacité des différentes études

Médicament	Étude	Résultats			
Adalimumab	Bardazzi et coll. (2020) ³¹	PASI 75 avec adalimumab 40 mg une fois par semaine <ul style="list-style-type: none"> Semaine 16 : 45,3 % (29/64) Semaine 24 : 54,6 % (35/64) Proportion ayant maintenu la même réponse avec réduction adalimumab 40 mg aux deux semaines <ul style="list-style-type: none"> Semaine 36 : 45,3 % Semaine 48 : 28,1 % 			
	Gordon et coll. (2006) ⁸	PASI 75 après 12 semaines avec adalimumab 40 mg <ul style="list-style-type: none"> Aux deux semaines : 53 % (24/45) Une fois par semaine : 80 % (40/50) Semaines 24 et 60 : efficacité similaire à la semaine 12 maintenue			
Kamiya et coll. (2019) ³⁰	PASI 75 avec adalimumab 40 mg aux deux semaines <ul style="list-style-type: none"> Semaine 4 : 20,8 % Semaine 12 : 48,1 % Semaine 52 : 75,0 % 	PASI 75 avec adalimumab 40 mg aux deux semaines puis augmentation à 80 mg aux deux semaines avant la 12 ^e semaine <ul style="list-style-type: none"> Semaine 4 : 0 % Semaine 12 : 40,0 % Semaine 52 : 50,0 % 	PASI 75 avec adalimumab 40 mg aux deux semaines puis augmentation à 80 mg aux deux semaines après la 12 ^e semaine <ul style="list-style-type: none"> Semaine 4 : 0 % Semaine 12 : 25,0 % Semaine 52 : 14,3 % 	PASI 75 avec adalimumab 80 mg aux deux semaines d'emblée <ul style="list-style-type: none"> Semaine 4 : 0 % Semaine 12 : 42,9 % Semaine 52 : 66,7 % 	
					Vena et coll. (2009) ²⁷
Étanercept	Cassano et coll. (2010) ²³	PASI 50 après 12 semaines avec étanercept : <ul style="list-style-type: none"> 50 mg une fois par semaine : 75 % (27/36) 50 mg deux fois par semaine : 92 % (33/36) 		PASI 75 après 12 semaines avec étanercept : <ul style="list-style-type: none"> 50 mg une fois par semaine : 53 % (19/36) 50 mg deux fois par semaine : 36 % (13/36) 	
	Leonardi et coll. (2010) ²⁴	Après 12 semaines à dose standard avec étanercept 50 mg une fois par semaine <ul style="list-style-type: none"> PASI 75 avec étanercept maintenu à 50 mg une fois par semaine : <ul style="list-style-type: none"> Départ : 44 % 12 semaines : 61 % 24 semaines : 65 % 48 semaines : 68 % 72 semaines : 60 % PASI 75 avec étanercept augmenté à 50 mg deux fois par semaine (dose augmentée chez les non-répondeurs): <ul style="list-style-type: none"> Départ : 27 % 12 semaines : 33 % 24 semaines : 26 % 48 semaines : 44 % 72 semaines : 43 % 			
Infliximab	Chaudarhi et coll. (2001) ²⁵	PASI 75 à la semaine 10 avec infliximab <ul style="list-style-type: none"> 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 : 73 % (8/11) 10 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 : 82 % (9/11) 			
Ustékinumab	Papp et coll. (2008) ²⁶	Phase initiale avec ustékinumab 90 mg aux 12 semaines pendant 28 semaines PASI 75 à la semaine 52 (24 semaines supplémentaires) avec ustékinumab <ul style="list-style-type: none"> Dose augmentée à 90 mg aux 8 semaines : 68 % (22/32) Dose maintenue à 90 mg aux 12 semaines : 33 % (11/33) 			
Sécukinumab	Augustin et coll. (2022) ³²	Semaine 16 :		Semaine 52 :	
		<ul style="list-style-type: none"> Groupe aux 2 semaines : PASI 90 : 73,2 % Groupe aux 4 semaines : PASI 90 : 55,5 % Différence de traitement : 17,7 % ($p = 0,0003$) 	<ul style="list-style-type: none"> Groupe aux 2 semaines : <ul style="list-style-type: none"> PASI 75 : 88,9 % PASI 90 : 76,4 % PASI 100 : 46,7 % Groupe aux 4 semaines : <ul style="list-style-type: none"> PASI 75 : 74,8 % PASI 90 : 52,4 % PASI 100 : 27,3 % 	Non-répondeurs PASI 90 à la semaine 16 : <ul style="list-style-type: none"> Augmenté à 2 semaines : <ul style="list-style-type: none"> PASI 75 : 81,9 % à la semaine 52 ($p = 0,0179$) PASI 90 : 38,7 % à la semaine 32 ($p = 0,0439$) Resté à 4 semaines : <ul style="list-style-type: none"> PASI 75 : 52,5 % à la semaine 52 PASI 90 : 16,5 % à la semaine 32 	

Abréviation : PASI : Psoriasis Area and Severity Index

L'étude rétrospective de Kamiya et coll. a permis de comparer, entre les différents sous-groupes, l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab selon les différents régimes posologiques³⁰. Cependant, plusieurs limitations ont été identifiées lors de l'analyse de l'étude. Premièrement, le fait que l'étude ait été faite de façon rétrospective limite la capacité à contrôler les biais dans la collecte et l'analyse de données. Deuxièmement, une quantité significative de données étaient manquantes, ce qui limitait la fiabilité des résultats. Troisièmement, le fait que le nombre de participants dans certains sous-groupes était beaucoup plus faible pouvait affecter la puissance statistique et la généralisabilité des données. De plus, l'étude a été réalisée sur la patientèle d'une seule institution, causant potentiellement un biais de sélection étant donné que la population étudiée n'était pas forcément représentative de la population globale, affectant ultimement la généralisabilité de l'étude³⁰.

Vena et coll. ont décrit une amélioration de la proportion de participants atteignant un PASI 50 à la suite d'une augmentation de la dose d'adalimumab chez les participants qui n'avaient pas atteint un PASI 50 initialement²⁷. L'étude reproduit bien un contexte réel similaire à ce qui se fait en pratique. En revanche, le choix d'utiliser le PASI 50 comme seuil d'efficacité alors que le standard est plutôt le PASI 75 nuit à la robustesse des conclusions²⁷.

En résumé, l'adalimumab demeure une option efficace dans le psoriasis modéré à sévère. Certaines données démontrent qu'une intensification posologique pourrait offrir un bénéfice clinique chez certains participants insuffisamment répondeurs au schéma standard, mais les résultats demeurent limités par des contraintes méthodologiques. Le traitement était en globalité bien toléré dans l'ensemble des études, donnant lieu principalement à des infections légères à modérées (principalement des épisodes IVRS) ainsi qu'à quelques cas d'effet secondaire sévères isolés^{8,27,30,31}.

Étanercept

L'étude publiée par Leonardi et coll. offre un portrait de l'efficacité des schémas de traitement standard de 50 mg une fois par semaine et intensifié de 50 mg deux fois par semaine sur une période de 72 semaines²⁹. Tandis qu'un suivi prolongé et un grand nombre de participants ($n = 912$) augmentent la validité interne de l'étude, le devis d'étude observationnelle ouverte constitue une source potentielle de biais. De plus, les auteurs mentionnent qu'un passage de la dose standard à la dose intensifiée pouvait avoir lieu à tout moment durant les 72 semaines de traitement, ce qui rend difficile d'effectuer une comparaison juste de l'efficacité des deux schémas. Il est important de souligner qu'une comparaison directe de l'efficacité des deux schémas posologiques ne peut être effectuée. En effet, le pourcentage de participants ayant atteint un PASI 75 dans le groupe intensifié reflète une amélioration de l'état de leur psoriasis après l'échec du schéma standard, et ne peut donc être mis en parallèle avec les résultats observés chez les participants ayant poursuivi le schéma standard pendant 72 semaines. Ces données suggèrent plutôt que l'intensification posologique constitue une option thérapeutique bénéfique pour les patients insuffisamment répondeurs au traitement standard²⁹.

Dans leur étude publiée en 2010, Cassano et coll. mentionnent que le schéma de traitement à dose augmentée (50 mg deux

fois par semaine) n'a pas démontré une efficacité supérieure au schéma de traitement standard (50 mg une fois par semaine)²⁸. Une explication possible est que le faible nombre de participants à l'étude n'a pas produit la puissance statistique nécessaire pour détecter une supériorité potentielle dans le groupe ayant le schéma de traitement non standard. Cependant, une tendance vers un PASI 50 et un PASI 75 supérieurs a été observée chez les participants recevant une dose de 50 mg deux fois par semaine. Toutefois, il est important de prendre en compte que le groupe recevant 50 mg deux fois par semaine a eu une diminution de la dose après 12 semaines de traitement et que les participants n'ayant pas eu une bonne réponse avec la dose de 50 mg une fois par semaine ont eu une augmentation de la dose après 12 semaines de traitement. Les auteurs mentionnent aussi que la dose cumulative était égale chez tous les participants. En omettant les résultats du score PASI au-delà des 12 premières semaines de traitement, une différence significative est observée entre le groupe recevant 50 mg deux fois par semaine et le groupe recevant 50 mg une fois par semaine (92 % et 75 % des participants ayant atteint une réponse PASI 50 respectivement). Bien qu'il ne soit pas possible de confirmer la supériorité de l'utilisation d'une dose de 50 mg deux fois par semaine par rapport à l'utilisation d'une dose de 50 mg une fois par semaine, les résultats disponibles jusqu'à la 12^e semaine de traitement indiquent une efficacité plus élevée pour le groupe recevant une dose de 50 mg deux fois par semaine²⁸.

En somme, les données disponibles sur l'étanercept suggèrent que, bien qu'une intensification posologique puisse offrir un bénéfice clinique chez certains patients insuffisamment répondeurs au schéma standard, les résultats demeurent hétérogènes et limités par des contraintes méthodologiques. L'ensemble de ces études indique que l'étanercept reste un traitement efficace et généralement bien toléré dans le psoriasis^{28,29}.

Infliximab

L'étude de Chaudhari et coll. n'a pas pu démontrer une supériorité entre les régimes de 5 mg/kg et de 10 mg/kg²⁵. La petite taille de l'échantillon peut en être une cause, puisqu'elle limite la puissance statistique de l'étude et la capacité à généraliser les résultats à une population plus large. De plus, une durée de suivi limitée à 10 semaines est insuffisante pour évaluer les effets à long terme de l'infliximab, notamment quant à la sécurité et à la durabilité des réponses cliniques. Afin de cerner les effets prolongés du traitement, des études à plus long terme sont nécessaires²⁵.

Ustékinumab

L'étude de Papp et coll. a démontré que l'intensification du dosage chez les répondeurs partiels recevant 90 mg d'ustékinumab a entraîné un plus grand nombre de visites avec une réponse PASI 75²⁶. Cette étude randomisée offre une conception rigoureuse avec une grande taille d'échantillon de 1230 participants, ce qui est rassurant quant à la puissance statistique. Un suivi sur 52 semaines permet une évaluation soutenue dans le temps. En revanche, la deuxième partie de l'étude a été réalisée de manière ouverte, ce qui introduit un risque de biais d'observation²⁶.

Sécukinumab

Selon Augustin et coll., le sécukinumab à 300 mg aux deux semaines a démontré une efficacité supérieure par rapport à une administration aux quatre semaines chez les participants atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère pesant 90 kg ou plus³². Les non-répondeurs PASI 90 ont eu un plus grand bénéfice lors de la titration vers un régime aux deux semaines. Cependant, malgré une efficacité supérieure observée chez de nombreux participants, la variabilité des réponses au traitement, avec certains participants ne répondant pas de manière optimale même à une dose augmentée, complique l'interprétation des résultats. L'existence des facteurs intraindividuels non identifiés ou contrôlés risque d'influencer l'efficacité du traitement³².

Prise de position

Les études consultées rapportent des données rassurantes quant à l'innocuité d'une augmentation des doses des agents biologiques. Pour l'adalimumab à dose intensifiée, plus d'IVRS ont été notées; de plus, des cas de tumeurs, de maladies coronariennes et d'accidents vasculaires cérébraux ont été rapportés^{8,25}.

Compte tenu du profil d'innocuité rassurant des intensifications de traitement et du possible gain d'efficacité, il est raisonnable de tenter une augmentation de dose chez les patients n'ayant pas atteint un PASI 75 après 12 semaines de traitement conventionnel. Cependant, des précautions sont à prendre lors de l'utilisation de doses intensifiées d'adalimumab compte tenu de la survenue d'effets indésirables rares, mais graves, lors de son utilisation²⁵.

L'état actuel de la littérature scientifique quant à l'ajustement des doses d'agents biologiques au-delà des recommandations officielles est encourageant. Les données disponibles provenant des études présentées dans cette revue indiquent qu'il est possible de préconiser des schémas de traitement intensifiés pour certaines sous-populations atteintes du psoriasis modéré à sévère, telles que les patients ne répondant pas aux schémas de traitement standard. Les données actuelles démontrent que les patients en embonpoint étaient davantage à risque d'avoir une réponse insatisfaisante à l'agent biologique. Ces personnes ont également tendance à avoir des antécédents de rhumatisme psoriasique et un plus grand besoin d'ajustement des doses d'agents biologiques que les répondeurs. Bien que cette sous-population risque d'avoir des taux sériques moyens de molécule active inférieurs à ceux des patients ayant répondu au traitement standard, des concentrations sériques plus faibles de molécule active à elles seules n'expliquent pas complètement leur réponse partielle.

Notre étude présentait de multiples limitations, l'une d'entre elles étant l'absence de notre propre analyse statistique des données trouvées dans les études identifiées, rendant difficile l'appréciation de l'ampleur de l'efficacité des augmentations de dose. De plus, la population étudiée dans les articles référencés était hétérogène, ce qui complique la comparaison des groupes d'intervention.

Perspectives d'avenir

Dans le futur, il serait intéressant de faire une revue systématique sur les nouvelles molécules telles que le risankizumab, le guselkumab, l'ixékizumab et le brodalumab, entre autres, car ces molécules sont associées à une atteinte du PASI 75 et du PASI 90 à des doses standard beaucoup plus fréquente que les anciennes molécules biologiques. Ces nouvelles molécules diminuent ainsi la nécessité de faire des augmentations de doses au-delà de celles recommandées. De plus, il serait notamment important d'avoir des études contrôlées randomisées avec des échantillons plus importants afin d'augmenter la puissance des résultats. Enfin, il y a un besoin dans la littérature, qu'il serait bénéfique de combler, d'études qui évaluent de manière standardisée l'innocuité de l'augmentation des doses des agents biologiques.

Conclusion

Cette revue de la littérature évalue l'efficacité et la sécurité des augmentations de dose en dehors des recommandations officielles pour le psoriasis des médicaments biologiques suivants : adalimumab, étanercept, infliximab, ustékinumab et sécukinumab. Les conclusions révèlent une grande diversité dans les réactions des participants, certains profitant des augmentations de dose avec des scores PASI diminués et une amélioration de la qualité de vie, tandis que d'autres n'en bénéficient pas autant. À titre d'exemple, des résultats mitigés ont été obtenus pour l'adalimumab et l'étanercept, avec des améliorations notables dans certaines études et peu de variations dans d'autres. Le sécukinumab, l'infliximab et l'ustékinumab ont également démontré des avantages, notamment pour les participants ayant des réponses partielles, mais les données sur la sécurité et l'efficacité à long terme sont restreintes. Il est à noter que les avantages et les risques des augmentations de dose nécessitent des essais contrôlés randomisés bien conçus. Il est primordial que les prochaines études puissent identifier le profil des patients avec une prédisposition à une réponse favorable aux augmentations de dose et évaluer la sécurité à long terme de ces régimes. Ces données permettront aux cliniciens d'améliorer les traitements pour les patients atteints de psoriasis qui ne répondent pas aux doses standard.

Financement

Les auteurs n'ont déclaré aucun financement pour le présent article.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont soumis le formulaire de l'ICMJE sur la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts lié au présent article.

Recours à l'intelligence artificielle

Les auteurs ont utilisé ChatGPT 4 pour l'aide à la conception de figures et d'images, mais assurent que les produits finaux sont originaux.

Références

1. Association canadienne des patients atteints de psoriasis. Psoriasis et inflammation. [en ligne] <https://canadianpsoriasis.ca/fr/psoriasis-fr/qu-est-ce-que-le-psoriasis/psoriasis-et-inflammation> (site visité le 7 juin 2024).
2. Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, Collins R et coll. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1217-27.
3. Shalhout SZ, Bloom R, Drake L, Miller DM. Evaluation of the fragility of pivotal trials used to support US Food and Drug Administration approval for plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:354-60.
4. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K et coll. Secukinumab in plaque psoriasis: results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371:326-38.
5. Association canadienne des patients atteints de psoriasis. Score PASI. [en ligne] <https://canadianpsoriasis.ca/fr/psoriasis-fr/qu-est-ce-que-le-psoriasis/score-pasi> (site visité le 7 juin 2024).
6. Cardiff University School of Medicine. Dermatology Life Quality Index. [en ligne] <https://www.cardiff.ac.uk/medicine/resources/quality-of-life-questionnaires/dermatology-life-quality-index> (site visité le 7 juin 2024).
7. Bristol-Myers Squibb. Comprendre les mesures clés des résultats du psoriasis. [en ligne] <https://www.bms.com/patient-and-caregivers/patient-resources-by-condition/immunology-resources/understanding-key-psoriasis-outcome-measures.html> (site visité le 11 janvier 2024).
8. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S et coll. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:598-606.
9. Papp KA, Tyring S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM et coll. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005;152:1304-12.
10. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS et coll. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:1627-32.
11. Shear NH, Hartmann M, Toledo-Bahena M, Katsambas A, Connors L, Chang Q et coll. Long-term efficacy and safety of infliximab maintenance therapy in patients with plaque-type psoriasis in real-world practice. *Br J Dermatol* 2014;171:631-41.
12. Janssen Biotech Inc. Données d'efficacité de STELARA (ustekinumab) : psoriasis en plaques modéré à sévère. [en ligne] <https://www.stelarahcp.com/plaque-psoriasis/efficacy/> (site visité en mai 2023).
13. Oguz Topal I, Baysak S, Altunay İK, Kara Polat A, Arkan EE, Özkur E et coll. Evaluation of the efficacy, safety, and side effects of secukinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: real-world data from a retrospective multicenter study. *An Bras Dermatol* 2022;97:566-74.
14. Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, Guillot B. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33:464-83.
15. Smith CH, Yiu ZZN, Bale T, Burden AD, Coates LC, Edwards W et coll. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *Br J Dermatol* 2020;183:628-37.
16. Elmets CA, Korman NJ, Prater EF, Wong EB, Rupani RN, Kivelevitch D et coll. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:432-70.
17. AbbVie. Monographie de l'adalimumab (Humira). Saint-Laurent, Québec. Septembre 2004.
18. Amgen Canada. Monographie de l'étanercept (Enbrel). Mississauga, Ontario. Décembre 2000.
19. Janssen Inc. Monographie de l'infliximab (Remicade). Toronto, Ontario. Juin 2019.
20. Janssen Inc. Monographie de l'ustekinumab (Stelara). Toronto, Ontario. Décembre 2008.
21. Novartis Pharma Canada. Monographie du secukinumab (Cosentyx). Dorval, Québec. Juillet 2019.
22. Papp K, Gulliver W, Lynde C, Poulin Y, Ashkenas J, Canadian psoriasis guidelines committee. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. *J Cutan Med Surg* 2011;15:210-9.
23. Brezinski EA, Armstrong AW. Off-label biologic regimens in psoriasis: a systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PLoS One* 2012;7:e33486.
24. Gambardella A, Licata G, Sohr A. Dose adjustment of biologic treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis in the real world: a systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021;11:1141-56.
25. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1842-7.
26. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N et coll. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371:1675-84.
27. Vena GA, Galluccio A, De Simone C, Mastrandrea V, Buqicchio R, La Greca S et coll. A multicenter open-label experience on the response of psoriasis to adalimumab and effect of dose escalation in non-responders: the Aphrodite project. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009;22:227-33.
28. Cassano N, Loconsole F, Miracapillo A, Travagliani M, Digiuseppe MD, Congedo M et coll. Treatment of psoriasis with different dosage regimens of etanercept: preliminary results from the Taranta Plastic Study Group. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23:797-802.
29. Leonardi C, Strober B, Gottlieb AB, Elewski BE, Ortonne JP, van de Kerkhof P et coll. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with psoriasis: an open-label study. *J Drugs Dermatol* 2010;9:928-37.
30. Kamiya K, Karakawa M, Komine M, Kishimoto M, Sugai J, Ohtsuki M. Results of a retrospective study on the efficacy and safety of adalimumab 80 mg administered every other week in patients with psoriasis at a single Japanese institution. *J Dermatol* 2019;46:199-205.
31. Bardazzi F, Bigli L, Campanati A, Conti A, Di Lernia V, Di Nuzzo S et coll. Outcome following a short period of adalimumab dose escalation as rescue therapy in psoriatic patients. *Eur J Dermatol* 2020;30:159-64.
32. Augustin M, Reich K, Yamauchi P, Pinter A, Bagel J, Dahale S et coll. Secukinumab dosing every 2 weeks demonstrated superior efficacy compared with dosing every 4 weeks in patients with psoriasis weighing 90 kg or more: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2022;186:942-54.

Abstract

Objectives: This literature review aims to evaluate the efficacy and safety of dose escalations beyond official recommendations for the following biologic agents: adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab, and secukinumab in the treatment of moderate to severe psoriasis.

Data sources and study selection: Data were collected from the medical databases PubMed, MEDLINE, and Embase from their inception through May 2024. Included studies comprised randomized controlled trials as well as observational and cohort studies. Inclusion criteria were studies conducted in adults receiving biologic therapy for psoriasis that addressed treatment intensification. Publications that were neither in English nor French, that involved pediatric populations, nonmarketed biologics in Canada (including the use of concomitant systemic therapy), or case reports were excluded.

Review of the literature: Our review reveals significant variability in patient responses to dose escalation. Some studies involving adalimumab and etanercept show notable improvements with higher doses, whereas others report no substantial difference. Infliximab, ustekinumab, and secukinumab appear promising in partial responders.

Conclusion: Larger randomized controlled trials are needed to better understand the benefits and risks of dose escalation beyond official recommendations. Future research should aim to identify patient characteristics predictive of better response and to assess long-term safety.

Keywords: biologic agents, efficacy, intensification, psoriasis, safety

This abstract was translated using Microsoft 365 Copilot and subsequently reviewed by the editorial team.